

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 58. 131-139. 2014.

Porinhalációs készítmények formulálásának lehetőségei és gyógyszerforma vizsgálata

Pomázi Anita, Chvatal Anita, Ambrus Rita, Szabóné Révész Piroska



Bevezetés

A tüdő, mint alternatív beviteli kapu, jelentős a farmakonok szervezetbe juttatásánál, ugyanis a terápia céljának megfelelően lokális és szisztémás hatás is elérhető. Az inhalációs készítmények formulálása nagy kihívást jelent a gyógyszertechnológusok számára. Az új összetételek keresése és a pulmonális gyógyszerformák fejlesztése számos ismert hatóanyagnak új indikációs területet nyit meg és számos farmakon-jelölt bejuttatási problémáját is megoldja. A szerzők a pulmonális gyógyszerbevitel meghatározó szempontjait gyűjtötték össze egy 2009-ben megjelent továbbképző közleményükben, „Pulmonális gyógyszerbevitel, DPI készítmények formulálásának szempontjai” címmel, amelyben részletesen kitértek a formulálás követelményeire, valamint a porinhalációs készítmények alkalmazását befolyásoló paramétereket tárgyalták [1]. A korábbi cikk folytatásaként a szerzők ebben a közleményben, rövid áttekintést adnak a porinhalációs készítményekről, valamint összefoglalják a DPI készítmények formulálásának lehetőségeit, kritériumait, az alkalmazható segédanyagokat, és bemutatják a szemcseméret és az aerodinamikai sajátságok meghatározására alkalmas vizsgálati módszereket.

Porinhalációs készítmények fogalma, előnyök és hátrányok

A belégzésre szánt gyógyszerkészítményeket a Gyógyszerkönyv az alábbiak szerint definiálja: „olyan, folyékony vagy szilárd készítmények, amelyek gőz vagy aeroszol formájában a tüdőbe juttatva lokális vagy szisztémás hatást fejtenek ki” [2].

Ezek a készítmények egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak, megfelelő vivőanyagban oldva vagy diszpergálva. A DPI készítmények az aerodiszperz rendszerek közé sorolhatóak, ahol a szilárd részecskék a levegőben egyenletesen eloszlva mintegy füst formájában vannak jelen.

A korszerű DPI rendszereknek számos előnye ismert, többek között a formulált készítmény, így a hatóanyag közvetlenül a célszervbe jut, ezáltal kis dózisok elegendőek a terápiás hatás kifejtéséhez [3, 4]. Gyors hatás és biztonságos alkalmazás jellemzi, ugyanis a betegek a helyes belégzési technika elsajátítása után a tünetek fellángolásakor rohamoldásra is rutinszerűen

A korszerű inhalációs gyógyszerkészítmények formulálása a gyógyszeripari fejlesztések aktuális feladata. Lokális és szisztémás támadáspontú farmakonok egyaránt alkalmazhatóak, ugyanis a tüdő, mint alternatív beviteli kapu, fiziológiás sajátosságaival biztosítja az optimálisan formulált készítmény célba juttatását. A nagy felszívó felület lehetőséget biztosít a szisztémás hatás kifejtésére is, a gasztrointesztinális rendszer megkerülésével, szinte az intravénás bevitellel megegyező sebességgel jut a farmakon a keringésbe. Lokális hatást a bronchiális traktusban való kitapadással és korszerű segédanyag-hordozó rendszer fejlesztésével érhetünk el. Az elmúlt években a klasszikus értelemben vett túlnyomásos aeroszolak helyett a porinhalációs készítmények előállítása került előtérbe. A szárazpor inhalációs készítmények kiemelkedő stabilitásukkal, kedvező előállítási költségükkel, valamint az egyszerű alkalmazhatóságukkal emelkednek ki. Ebből adódóan a hordozó rendszerek fejlesztése kitüntetett helyet foglal el a készítmény tervezése során. A korszerű segédanyagok lehetőséget adnak új típusú hatóanyag hordozó rendszer fejlesztésére, ami megnövelheti a készítmény kitapadását a bronchiális traktusban, illetve nyújtott, programozott hatóanyag leadás is elérhető. A száraz porinhalációs készítmények (Dry Powder Inhaler, DPI) formulálási lehetőségeit és a fejlesztés első lépéseként alkalmazott gyógyszerforma vizsgálatok lehetőségeit mutatják be a szerzők ebben a közleményben.

alkalmazhatják a DPI készítményeket [5-7]. A hajtóerőt a beteg légzése biztosítja, így a belégzési kapacitás függvényében a dózis személyre szabottan módosítható [8, 9]. További előnyök közé tartozik, hogy a készülék kialakításától függően a rendelkezésre álló gyógyszer mennyisége ellenőrizhető, valamint környezetbarát kialakításúak, hajtógáztól mentesek. A terápiában használt inhalációs készítmények közül a DPI rendszerek hosszú távú stabilitásukkal is kiemelkednek. Ezen előnyök alapján ma is kutatási feladatok részét képezi a DPI rendszerek és beviteli eszközök fejlesztése.

Alkalmazásának hátrányát az adja, hogy a betegről motivációt, kooperációt igényel, ami azonban a helyes technika elsajátításával és ellenőrzésével kiküszöbölhető.

DPI formulálási lehetőségek

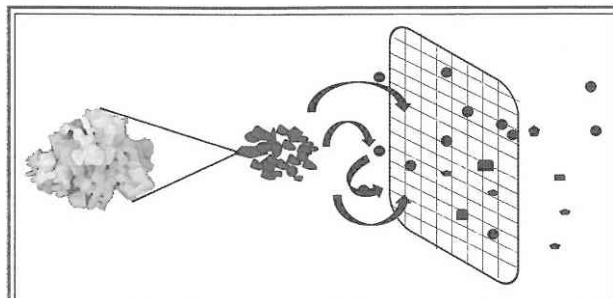
A porinhalációs készítményekben a hatóanyag és a segédanyag és/vagy hordozó kapcsolatát az **1. ábra** mutatja be. A készítmények tervezése során tehát négy különböző lehetőség adódik a hatóanyag célba juttatásának elősegítésére:

- I. hatóanyag módosítása hordozó- és segédanyagok alkalmazása nélkül,
- II. hatóanyag-segédanyag kombináció,
- III. hatóanyag-hordozó alapú forma,
- IV. hatóanyag-hordozó-segédanyag összetett rendszer előállítása.

Közös sajátosságuk, hogy a szemcsehalmazt a belélegzés energiája egyedi részecskékre bontja, amelyek a DPI szemcseméret követelményeinek meg kell, hogy feleljenek.

ad I) A hatóanyag alapú formulálás a legegyszerűbb, mivel semmilyen segédanyagot, illetve hordozót nem igényel. Maga a hatóanyag rendelkezik mindazzal a sajátsággal, ami a DPI formával szemben megkövetelt. Erre jelenleg egyetlen példát ismerünk. A mannit, mint hatóanyag szerepel a cisztás fibrózis kezelésére szánt Bronchitol® néven forgalomba kerülő készítményben [10]. A mannit kedvező fizikai-kémiai sajátosságai, valamint a porlasztás során keletkező szférikus morfológiája teszi lehetővé a segédanyag nélküli előállítását.

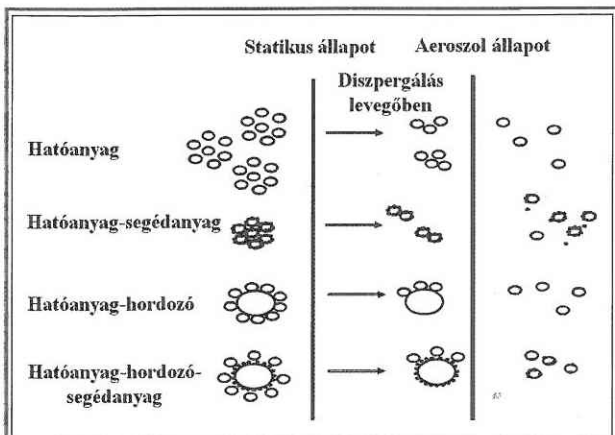
ad II) A hatóanyag-segédanyag forma lehet egy egyszerű fizikai keverék, ahol a segédanyag a technológiai műveletet segíti, mint pl. a kapszulába való töltést, vagy az elektrosztatikus feltöltődést gátolja. Jelenleg kutatási fázisban van olyan hatóanyag-segédanyag alapú összetétel, amelynek során speciális agglomerátumot képeznek a két komponensből. Az integráló eljárással készült agglomerátum fő jellemzője az,



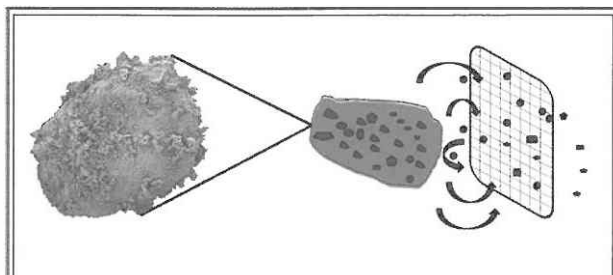
2. ábra: Hatóanyag-segédanyag típusú DPI.
Az agglomerátumok, amelyek 1-5 μm-es hatóanyag szemcséket tartalmaznak (fekete szemcsék), a beteg belégzése során szétesnek. Ezzel a mikronizált hatóanyag szabaddá válik, s egyediségét megtartva kerül át a rácson, s jut be a beteg tüdejébe.

hogy a segédanyag mintegy bevonatot képez annak felületén, miközben laza kötőerővel a mikronizált kristályokat is összetartja (**2. ábra**) [11, 12]. Az alkalmazott segédanyag meggátolja a hatóanyag szemcsék összetapadását, s csökkenti az elektrosztatikus feltöltődést, valamint segíti annak kapszulába töltését is.

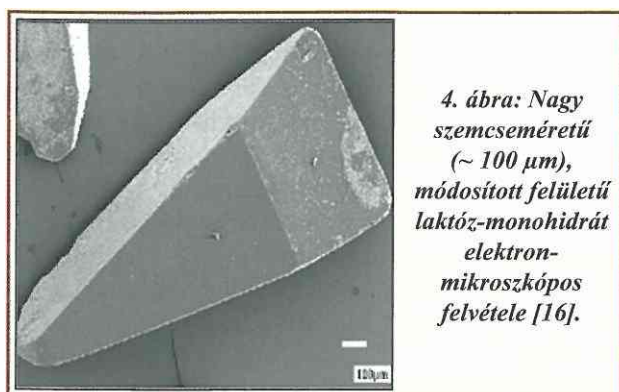
ad III) A készítmények többsége hordozó alapú, ami azt jelenti, hogy egy nagy felületű hordozóra (pl. laktóz, mannit) mintegy „felragasztják” a mikronizált méretű hatóanyagot, ami megvédi a kis szemcseméretű hatóanyagot az összetapadástól [13]. A hatóanyag-nak a hordozó felületéhez való tapadásának pontosan olyan erősségűnek kell lennie, hogy a hatóanyag a készülekben vagy a kapszulában tárolás során ne váljon le a hordozóról, azonban a beteg belégzésekor keletkező turbulens levegőáram leszakítsa azt a felületéről és a hatás helyére, a bronchiális traktusba juttassa (**3. ábra**). Az alkalmazott hordozónak több szerepe is lehet az összetételben: interaktív fizikai keverék képzésével aktívan vesz részt a hatóanyag célba juttatásánál, meggátolva a hatóanyag aggregációt, valamint hígítószerként is alkalmazhatjuk, ugyanis a hatóanyag sokszor mikrogrammos mennyiségben van jelen az összetételben. Ilyen készítmény például a krónikus obst-



1. ábra: DPI formulálás sematikus ábrája. A statikus állapotban lévő készítmény a beteg belégzése által kerül diszpergált állapotba. Eközben a hatóanyag-segédanyag rendszer egyedi részecskékre esik szét, leválik a hordozóról és az 1-5 μm-es részecskéik a bronchiális traktusban tapadnak ki.



3. ábra: Hordozó-alapú formulálás. A baloldali elektronmikroszkópos felvételt a jobboldali sematikus ábra magyarázza. A hatóanyag a beteg belégzése során keletkező turbulens áramlás hatására leszakad a hordozóról és a beviteli eszközt modellező rácson keresztül jutva éri el a légző rendszert. A hordozó a rácson és a beviteli eszközben marad.



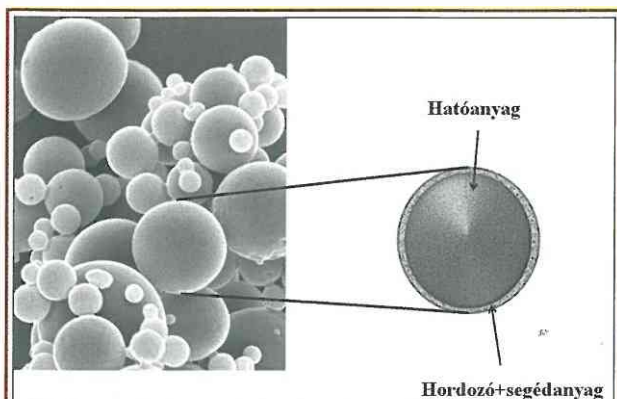
4. ábra: Nagy szemcseméretű (~ 100 μm), módosított felületű laktóz-monohidrárt elektron-mikroszkópos felvétele [16].

ruktív tüdőbetegség kezelésében alkalmazott Bricanyl® turbuhaler.

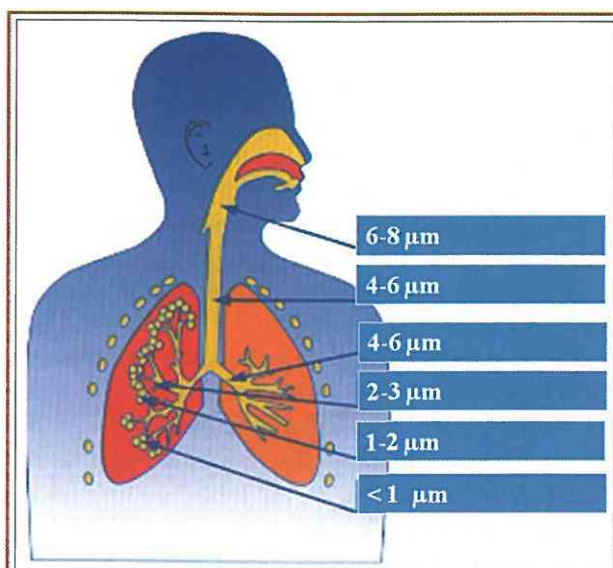
A hordozó alapú formulálás egy speciális esete, amikor a hordozó felületét speciális segédanyagokkal vonják be az egyenletesen sima felület érdekében. Ilyen segédanyag pl. a magnézium-sztearát, amely fizikai keverés során a laktóz felületére vékony rétegben kitapad, ezáltal módosítva annak egyenetlen felületét (4. ábra) [14]. A Magyarországon közforgalmú gyógyszerárakban is gyakran expedált készítmények többsége az utóbbi csoportba tartozik (pl. Spiriva®, Buventol®, Onbrez Breezhaler®).

ad IV) A hatóanyag-hordozó-segédanyag kombináció abba a kategóriába esik, ahol a hatóanyag rossz vízoldékonyságú, s a hatás kifejlődését is szabályozni kell. Tehát ezek a rendszerek kifejezetten a hatóanyag hordozó rendszerek (*drug delivery system* – DDS) kategóriába esnek. A kutatások egy része olyan innovatív, pl. ko-porlasztással előállított mikrokompozitok formulálására irányul, ahol a részecske magját a vízben nem vagy részben oldódó hatóanyag képezi, a külső burkot pedig egy kristályos anyag és egy mukoadhezív segédanyag alkotja (5. ábra).

Több szempontból is előnyös ez a formuláció: többek között a kristályos tulajdonságok megtartása stabilitási szempontból kedvező, s vízben nem oldódó ha-



5. ábra: A ko-porlasztással előállított mannit-alapú mikrokompozit felépítése. Ebben a rendszerben a hatóanyag-hordozó-segédanyag méreténél fogva együtt jut le a bronchiális rendszerbe, ahol egymás hatását erősítve fejt ki a kívánt terápiás hatást.



6. ábra: Az inhalációs készítmények esetén a részecskék méretüktől függően különböző mélységben tapadnak ki. A terápiásan hatékony frakció a 1-5 μm-es tartomány [20].

tóanyagok is formulálhatóak, valamint kis mennyiségű segédanyagra van szükség. A külső burokból található segédanyag a tüdőepithél sejtek felületére „tapasztja” a hatóanyagot, ami így biztosítja a maximális hatáskifejlődést, a hidrofíl hordozó pedig segíti a hatóanyag beoldódását a tüdősejteket borító nyákos folyadékba, a mucosba [17-19].

Formulálási kritériumok

A Gyógyszerkönyv rögzíti a porinhalációs készítményekkel szemben támasztott legfontosabb kritériumot, ami az átlagos szemcseméret 1 és 5 μm közötti tartományát jelenti. A szemcseméretre vonatkozó követelményt a morfológia jelentősen meghatározza. Kivételt képeznek többek között a „szivacsos” szerkezetű vagy a pálcika alakú DPI rendszerek. Ezek átlagos szemcsemérete megközelítheti a 10 μm-t is. Emellett nem gyógyszerkönyvi követelmény, de a készítmény szempontjából előnyös a szférikus szemcsehabitus és a hatóanyag gyors kioldódásának biztosítása a külső alveoláris pH tartományban (pH = 7,4). A szemcseméret biztosítása alapvető a DPI készítmények esetén, ugyanis a részecskék nagyságuktól függően különböző mértékben és mélységben deponálódnak (6. ábra).

A 8 μm-nél nagyobbak a garatban és a szájüregben, az 5-8 μm-esek a felső légutakban a légcsőben tapadnak ki, a 0,5-5 μm-es szemcsék lejutnak a kisebb légutakba és ott tapadnak ki. A 0,5 μm-nél kisebb szemcséket kilélegezzük. A terápiásan hatékony frakció tehát a 0,5-5 μm-es tartomány, ami nemcsak a mérettől, hanem a szemcsék alakjától, más néven morfológiájától is függ [21, 22]. A Gyógyszerkönyv nem rögzít a szemcsék alakjára vonatkozó követelményt, azonban

szakirodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a szférikus szemcsék megfelelő aerodinamikai sajátsággal rendelkeznek, ami a készítmény levegőben való haladását és a tüdőben való kitapadását jelenti [23]. A szakirodalom tús kristályos hordozó rendszereket alkalmazó DPI rendszereket is leír, ezek alkalmazása az aerodinamikai tulajdonságok miatt limitált [24].

A fejlesztés során alkalmazható segédanyagok

A fejlesztés során az egyik legfontosabb szempont a segédanyag(ok) körütekintő megválasztása. Az alkalmazástól függően ugyanis többféle funkciót is betölthetnek a formulálás, az alkalmazás, valamint a tárolás során [25, 26]:

- *lipidek*: alkalmazhatóak liposzómák előállításánál, amelyek széles körben felhasználhatóak célzott hatóanyagbevitelre, pl. *dipalmitoil-foszfatidilkolin* [27-29],
- *aminosavak*: csökkentik a higroszkópicitást, módosítják a töltési sűrűséget, ezáltal jelentősen növelik az *in vivo* kitapadást pl. leucin, glicin, alanin [30-34],
- *poliszorbátok*: a felületi feszültséget csökkentik, ezáltal kis sűrűségű részecskék előállításánál játszanak szerepet. A hidrofil karakterű anyagok a hatóanyag gyors kioldását biztosítják, pl. Poliszorbát 80 [35],
- *polimerek*: adszorbeálódnak pl. a kristályos mikrokompozitok felületén a porlasztva szárítás során, ezzel befolyásolva a morfológiai és stabilitási sajátságokat, pl. poli(vinil-alkohol), poli(vinil-pirrolidon);
- *biopolimerek*: a tartózkodási idő megnyújtásával, felszívódást elősegítő segédanyagként alkalmazhatóak elsősorban proteinek és peptidek esetében. Jelentős bioadhezív sajátsággal bír pl. a kitozán, ami egy poliszacharid típusú segédanyag [36, 37].

A segédanyagok sorában külön ki kell emelni a hordozó szerepét, ami igen sokrétű a DPI előállítása és alkalmazása során. A hordozó lehet

- töltőanyag a µg-os mennyiségben alkalmazott hatóanyag mellett,
- a hatóanyagot a felületre kötve meggátolja annak összetapadását és
- a készítmény porkapszulába való töltését is elősegíti.

Hordozóként általában laktóz-monohidrátot alkalmaznak, de lehet más cukor is pl. glükóz, raffinóz és trehalóz, valamint cukoralkoholok (mannit, szorbit, xilit), esetleg ciklodextrinek. Alkalmazásuk alapja, hogy biztosítják a hatóanyag egyenletes eloszlását, javítják a fizikai, valamint a stabilitási sajátságokat. A mannit alkalmazása a mikrokompozitok előállításában új irányvonalat képvisel [38-41].

A formulációtól függően a készítmény lokális és szisztémás hatást is kifejtethet. Ez nagy lehetőség az in-

stabil fehérjék és peptid típusú hatóanyagok szisztémás keringésbe való juttatására. Megfelelő összetétel esetén a nagy felszívó felületet kihasználva az intravénás bevitellel megegyező gyógyszerhatás érhető el (pl. inzulin esetében – Exubera®). A garatban és a szájszájüregben kitapadó készítmény szisztémás mellékhatásokat okozhat a gasztrointesztinális rendszerbe való bekerülése miatt. A forgalomban lévő készítmények 10-56%-a jut le csupán a tüdőbe, így a formulálás során elsődleges feladat a tüdőbe lejutó frakció növelése.

Szemcseméret és aerodinamikai paraméterek meghatározása

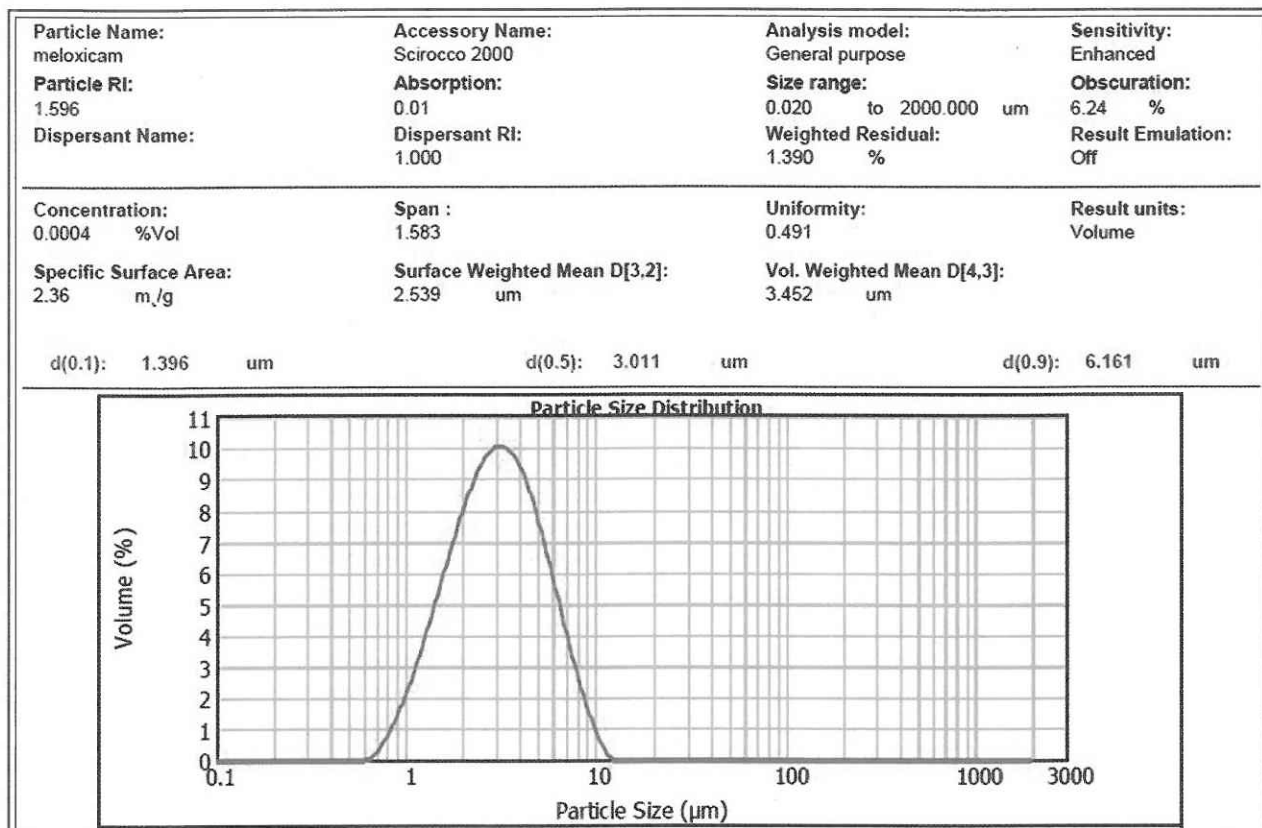
A Ph.Hg. VIII. a következő vizsgálatokat írja elő: kibocsátott dózis egységessége, a finomrészecskék aerodinamikai vizsgálata (C vagy D készülék), többadagos inhalátorok által biztosított kifúvatások száma. A szemcseméret és az átlagos aerodinamikai átmérő meghatározása elsődleges a DPI készítmények előállítása során, a továbbiakban ezeket a vizsgálati módszereket tárgyaljuk.

Szemcseméret analízis

A megfelelő aerodinamikai tulajdonsággal rendelkező porinhalációs készítmény formulálásához elengedhetetlen ismernünk az egyes szemcsék méretét és morfológiáját.

Ezt a célt szolgálja többek között a fénymikroszkópos szemcseméret analízis (pl. Leica képanalizátor), amellyel nemcsak a részecske nagysága és alakja, hanem az esetleges aggregátumok keletkezése is megfigyelhető. A mikroszkóphoz csatlakoztatott kamera és számítógépes program segítségével nagyszámú szemcsét lehet egyszerre vizsgálni, a szoftver a részecskék átlag mérete mellett, azok területét és a kerekdedségét is megadja. Hátrányként említendő azonban a mérés időigényessége [42].

A részecskeméret vizsgálatban gyakrabban alkalmazott műszer a lézer-diffraktométer, amely gyorsasága, egyszerű használata és reprodukálhatósága miatt kiválóan alkalmazható a porinhalációs készítmények kiegészítő vizsgálatára [43]. A 7. ábrán egy porlasztva szárítással (Büchi készülék) előállított DPI forma lézer-diffrakcióval meghatározott szemcseméret megoszlási görbéje látható. A jegyzőkönyv az egyéb adatokat is feltünteti. A részecskeméret-megoszlás adatai általában kumulatív méret szerinti megoszlás és/vagy térfogat szerinti sűrűségeloszlás formájában kerülnek kiértékelésre. A részecskeméretet a D jelöli, amelyet a részecskével azonos térfogatú gömb sugaraként definiálunk. A részecskeméret-eloszlásból extrapolációval számítjuk ki a legáltalánosabb jellemző értékeket. Általában a 10%, 50% és 90% méret szerinti értékeket ($d_{0,1}$; $d_{0,5}$; $d_{0,9}$).



7. ábra: DPI készítmény szemcseméret megoszlási görbéje, ami homodiszperz rendszer képét mutatja, 3,08 μm ($d_{0,5}$) átlagos szemcsemérettel.

A heterodiszperz eloszlás előnytelen a DPI készítmények esetében, ugyanis a nagyobb szemcseméretű frakció a szájüregben kitapadva nem várt szisztémás hatást, vagy nem kívánt mellékhatást okozhat.

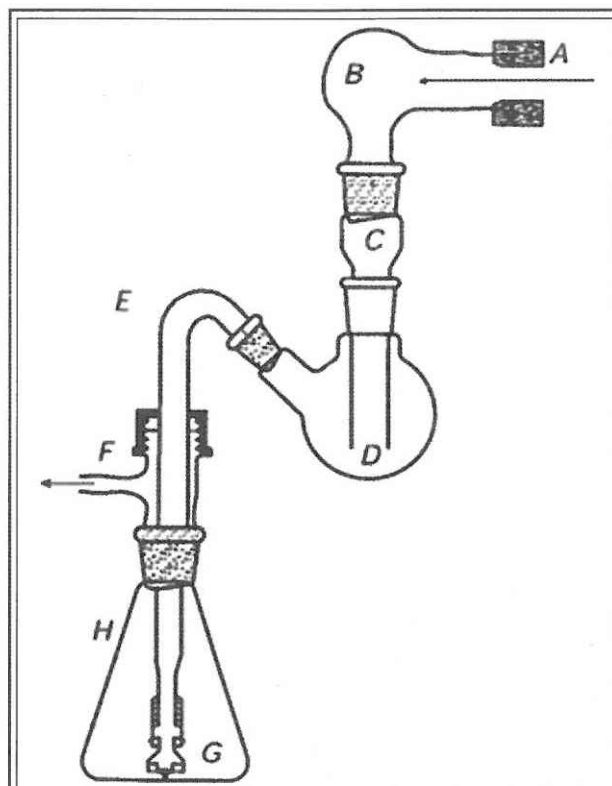
Finomrészeske frakció vizsgálata

A pulmonálisan alkalmazott készítményeknél törekedni kell arra, hogy a hatóanyag és a készítmény szemcsemérete egyaránt 1-5 μm tartományba essen. A DPI készítmények esetében finomrészeske frakcióról beszélünk, amely a szemcseméretnek azon százalékos összetétele, ami az 1-5 μm -es tartományba esik. Ennek vizsgálatára 4 féle (A, C, D, E betűjelzéssel ellátott) készüléket alkalmazhatunk, a porinhalációs készítmények gyógyszerkönyvi cikkelye alapján [2].

„A” készülék

Túlnyomásos inhalátorok, porinhalátorok és porlasztós inhalátorok (nebulizátorok) vizsgálatára alkalmas (8. ábra).

A függőlegesen összeállított üveg készülék, két tartállyal (alsó és felső felfogó kamra) rendelkezik, amelyekbe az előírt oldószer kerül, megfelelő mennyiségben. A folyamatos működésű berendezéshez csatlakoztatott vákuumpumpa segítségével a levegő áramlási sebességét úgy szabályozzuk, hogy a bevezető nyí-



8. ábra: „A” készülék (A: szórófej csatlakozó, B: bevezetőcső, C: nyak, D: felső felfogó kamra, E: összekötő, F: kivezető oldal cső, G: fúvóka, H: alsó felfogó kamra).

lásnál mérve, percenként 60 ± 5 l/perc legyen. Az „A” készülék DPI készítmények aerodinamikájának gyors vizsgálatára alkalmas. A felső gyűjtőedény a szájüregbe, míg az alsó gyűjtőedény a tüdőbe jutott hatóanyag mennyiségének felfogására alkalmas.

„C” készülék

A többszintes folyadékfelfogó készülékkel túlnyomásos és porinhalációs készítményeket vizsgálhatunk. Az első négy szinten levő felfogó tányérokban alkalmas oldószer található, az 5. szintet szűrővel zárjuk. A „C” készülékkel – ellentétben az „A” készülékkel – finomrészcseke méretet nem, csak a tüdőbe kerülő hatóanyagtartalmat tudjuk meghatározni.

Mindkét berendezés esetében limitáló tényező lehet a kevés felfogó szint, amely nem modellezi megfelelő pontossággal a tüdő szerkezetét. Ezért ezek a módszerek csak elővizsgálatként alkalmazandók [44].

„D” készülék

Az Andersen-féle osztályozó mintavevő készüléket a Gyógyszerkönyv túlnyomásos inhalátorok és porinhalátorok finomrészcseke frakciójának meghatározására, valamint a gyógyszer tüdőben való kitapadásának vizsgálatára alkalmazza (9. ábra).

A készülék 7 fő egységből épül fel:

- nagy teljesítményű vákuumpumpa: a belégzést modellezi,
- időkapcsoló szelep: a belégzés ideje állítható vele,
- Andersen impaktor: a tüdő *in vitro* modellje,
- légcső,

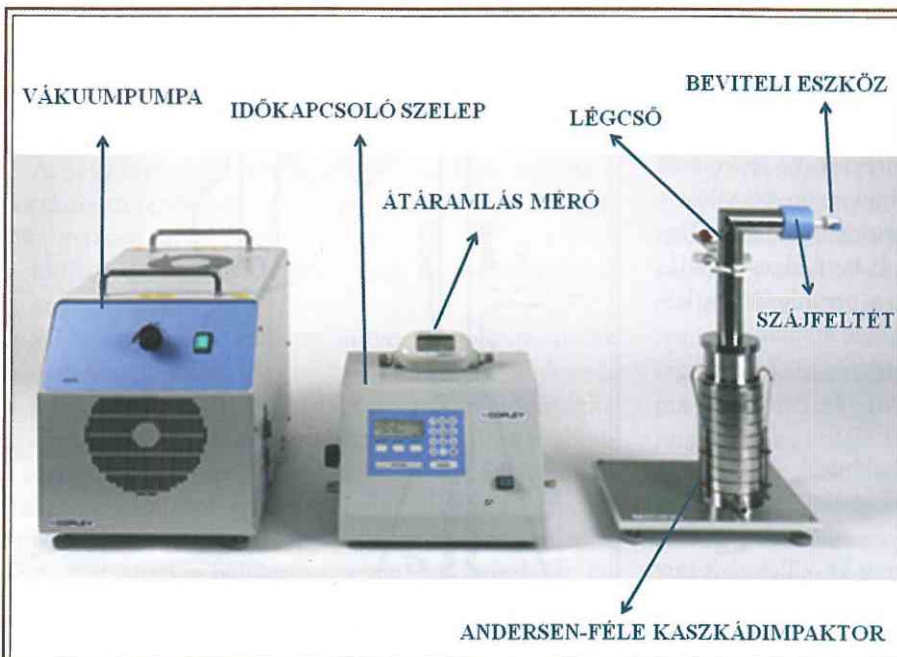
- szájfeltét,
- beviteli eszköz,
- átáramlást mérő készülék.

A vizsgálat elvégzéséhez a készítményt speciális keményszelatin kapszulába töltjük, amelyet egyadagos porbelégző készülékbe szerelt tű segítségével a beteg belégzés előtt egyszer kilyukaszt. A kapszula anyaga nem lehet túl törékeny, mert a keletkezett lyuk széléről letöredező darabokat a beteg belélegezheti, károsítva ezzel a tüdő szövetet. A sok lágyítót tartalmazó elasztikus sajátsággal rendelkező kapszula alkalmazása esetén a lyuk visszazár, és nem keletkezik megfelelő méretű rés a por kiáramlásához. A DPI készítményekhez használt kemény zselatin kapszuláknál speciális összetételt alkalmaznak, amely szakítási körvonalai egyenletesek és megfelelő átmérőjűek [46].

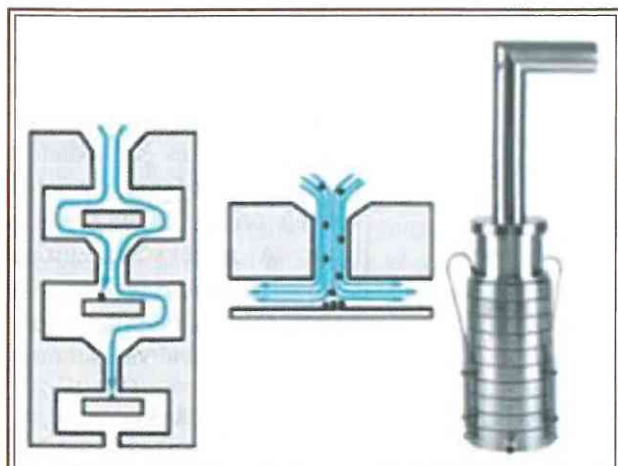
A készülék 8 szinttel rendelkezik, amelyekből az utolsóhoz egy szűrő is tartozik. A 0. szint eloszeparátorként funkcionál, a nagyobb (átlagosan $9,0 \mu\text{m}$ nagyságú) részecskék felfogására. Lefelé haladva minden egyes szint tartalmaz egy csökkenő porúsátmérőjű szűrőtálcát és egy azon elhelyezkedő, nem perforált, sima felületű felfogó tálcát. További tartozék a légcső frakcióként szolgáló 90° -ban hajlított bevezetőcső és a rá illeszthető teflon szájfeltét, a beviteli eszköz rögzítéséhez [47]. Az eszközre kapcsolt vákuumpumpa segítségével az áramló levegő sebességét célszerű 60 és 90 l/perc intervallumban beállítani, amely modellezi a beteg belégzését, amikor a készítményt használja. Ezt az értéket krónikus bronchitisben alkalmazandó gyógyszerek tesztelésekor $28,3$ l/perces értékre állítjuk be. Eltérő érték alkalmazásánál létrejövő turbulens áramlás hátrányosan befolyásolhatja a felfogó tálcán

ténylegesen kitapadó szemcséket [48]. A készülék működési elvét a 10. ábra mutatja be.

A berendezésben, az áramló levegő minden egyes szinten nekiütközik a felfogó tálcának, ezzel radiálisan kifelé emeli azt a szűrőtálcáról. A tálcák széle és a fal között keletkező résen a levegő továbbhalad a következő szintre, 180° -os kanyart téve minden alkalommal [50]. A vizsgálat megkezdése előtt a felfogó tálcák mindegyikét a megfelelő felületaktív anyagba mártjuk és hagyjuk megszáradni, ezáltal a kitapadt szemcsék nem sodródnak le a tálcák felületéről, lehetővé téve az egymást követő többszöri belélegeztést. Annyi kifúvatást vég-



9. ábra: A függőleges elrendezésű „D” jelzésű Andersen-féle kaskád impaktor. Elrendezése a humán légző traktus felépítésével összevethető [45].



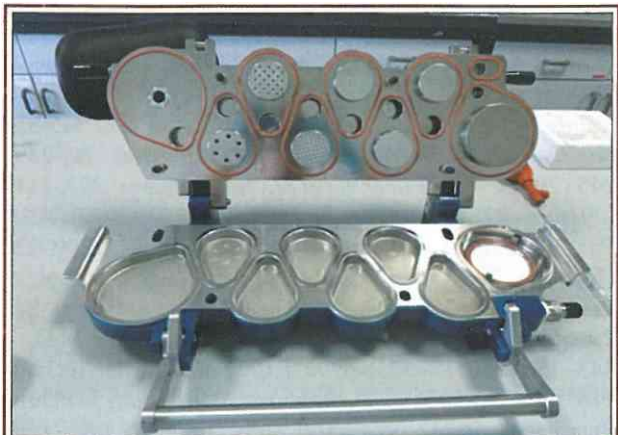
10. ábra: Az Andersen-féle kaszkád impaktor működési elve. A készülékben turbulens áramlás hatására a DPI szemcsék méretüktől függően áramlanak, majd a megfelelő szinten kitapadnak [49].

zünk, amennyi a finomrészcseke-dózis pontos és torzításmentes meghatározásához elegendő. Mérés után a készüléket szétszedve, csak a felfogó tálcákon kitapadt port mossuk be, szintenként külön-külön mérőedényekbe. Végül az oldatokból alkalmas analitikai módszerekkel meghatározzuk a hatóanyagtartalmat, amelyből számítógépes szoftver segítségével kiszámoljuk a finomrészcseke frakciót [51].

„E” készülék

Az „E” készülék egy vízszintes elrendezésű, új generációs kaszkád impaktor (*Next Generation Pharmaceutical Impactor*, NGI) (11. ábra).

Speciálisan gyógyszerészeti készítmények, túlnyomós és porinhalátorok vizsgálatára alkalmas eszköz. Hét szinttel és egy mikronyílásos gyűjtővel (MOC) rendelkező impaktor, melyben a felfogócsészék sík helyzetűek. A MOC egy felfogólemez,



11. ábra: A vízszintes elrendezésű, „E” Next Generation impaktor. Kialakításának köszönhetően egyedülálló a szemcsék továbbhaladása, így a szintek közötti veszteség csökkenthető.

amelyen névlegesen 4032 (egyenként 70 μm átmérőjű) lyuk található, ezáltal 60 liter/perc sebességgel működő impaktorban képes a 0,14 μm -es részecskék 80%-át összegyűjteni. A felfogó csészéket hordozó alsó keret, a fűvókákat rögzítő tető és a szintek közötti átjáróval ellátott fedő alkotják a fő vázat. A berendezés előnyös tulajdonsága, hogy az összes felfogó csésze egyetlen tálcán helyezkedik el, így egyszerre mozgatható, egyszerűsítve a használatot [52]. A bemeneti nyíláshoz bevezetőcső csatlakozik, amelyhez szükség esetén (porinhalátorok vizsgálatához) előszeparátor illeszthető.

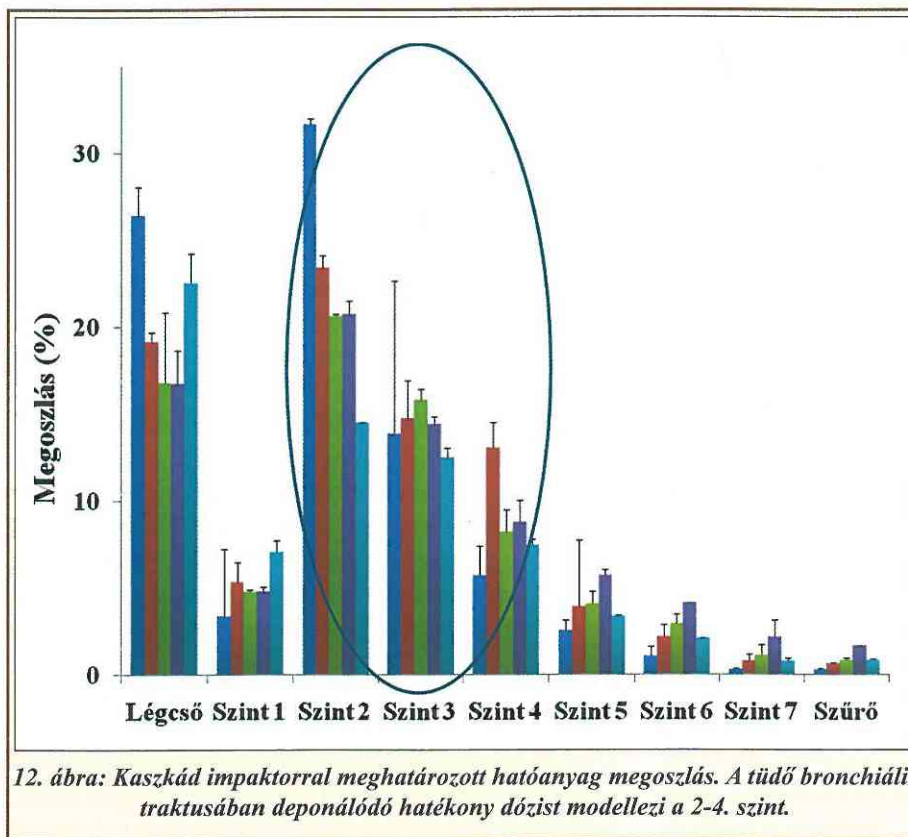
Az áramlás útja az impaktorban cikk-cakkos. A vizsgálatokat kellő pontossággal végezhetjük 30 liter/perc sebességtől egészen 100 liter/percig. További előnye, hogy kevesebb a nem megfelelő helyen kitapadt szemcse, így a szintek közötti veszteség csökkenésével nem szükséges a fűvókákat és a vázat minden alkalommal kitisztítani. A leírás alapján előkészített gyógyszerkészítményből általában legfeljebb 10 kifúvatást végzünk ahhoz, hogy analitikai módszerekkel kellő pontossággal meghatározzuk valamennyi oldószerben és a szűrőn fennmaradó hatóanyagtartalmat.

A 12. ábrán a kaszkád impaktorral meghatározott hatóanyag kitapadását ábrázoltuk az egyes szinteken és a légcsőben. A finom részecske frakció (FRF) a szemcseméretnek azon százalékos összetétele, ami az 1-5 μm -es tartományba esik. A másik jellemző paraméter az átlagos aerodinamikai átmérő, amelyre a szemcseméretre vonatkoztatott követelmények érvényesek, vagyis akkor megfelelő a készítmény, ha ez az érték az 1-5 μm -es tartományba esik. A FRF meghatározásához a 2-3-4 szinteken kitapadó hatóanyag mennyiségeket összegezni kell. Ez a DPI készítmények esetében lokális hatást biztosító bronchiális kitapadásnak felel meg. Akkor optimális a készítmény összetétele, ha az összegzett megoszlás > 50%. A forgalomban lévő készítmények FRF értéke megközelíti ezt az értéket, azonban a DPI rendszerek fejlesztésénél törekedni kell a szájüregben és a légcsőben kitapadó frakció csökkentésére, ezzel növelve a hatékony dózis deponálódását a tüdő bronchiális traktusában (2-4 szint).

Az aerodinamikai átmérő (d_{ae}) számolásához a következő összefüggés alkalmazható:

$$d_{ae} = d_p \cdot \sqrt{\frac{p_p \cdot C_p}{X \cdot p_{ac} \cdot C_{ac}}}$$

ahol, d_p a szférikus részecske átmérője, p_p a részecske sűrűsége, C_p a Cunningham faktor, a szférikus részecske átmérőjére vonatkoztatva, p_{ac} az egységnyi sűrűség (lg/cm^3). A C_{ac} szintén a Cunningham faktor, de ez a részecske aerodinamikai átmérőjére vonatkozik és X pedig a dinamikus alak faktora [53].



Jövőkép

A DPI készítmények kiemelkedő stabilitásukkal, kedvező előállítási költségükkel, valamint az egyszerű alkalmazhatóságukkal emelkednek ki a pulmonális készítmények sorából. A porinhalációs rendszerek terápiás fontosságát jelzi a forgalomban lévő számos gyógyszerkészítmény, ezért a gyógyszertechnológusok jövőbeni feladata a DPI készítmények finomrészecke frakciójának növelése, a hordozórendszerek fejlesztése, valamint a felsőbb légutakban való kitapadás csökkentése. Az SZTE Gyógyszertechnológiai Intézetének munkatársai 2009-től foglalkoznak a DPI rendszerek kutatásával és fejlesztésével. Olasz kooperáció, több közlemény és egy PhD tézis is fémjelzi a munkát [1, 17, 54, 55]. Jövőbeni célunk, olyan mikrokompozitok előállítása, amelyek a hatóanyagot nanokristályos formában tartalmazzák. A korábbiakban tárgyalt ko-porlasztással előállított mannit-alapú mikrokompozitok innovatív irányvonalat képviselnek főként a vízben nem, vagy korlátozottan oldódó hatóanyagok DPI-ként való formulálása esetén. 2012 óta az intézet rendelkezésére áll egy Andersen kaszkád impaktor (Ph.Hg. VIII.), ami jó lehetőséget kínál a kutató munka mellett a hallgatókkal történő megismertetésre is. A jelzett vizsgáló módszer a technológiai tárgyú gyakorlatok részét képezi.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azono-

sító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

1. Pomázi, A. et al.: Gyógyszerészet 53, 397-404 (2009).
2. VIII. Magyar Gyógyszerkönyv: 2628-2647 (2006).
3. Charokopos, N. et al.: Curr. Med. Chem. 16, 867-83 (2009).
4. Clarke, S.W. et al.: Torax 39, 1-7 (1984).
5. Clarke, S.W. et al.: Aerosols and the Lung: Clinical and experimental aspects 1-18 (1984).
6. Weibel, E.: Morphometry of the Human Lung (1963).
7. Moren, F. et al.: Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy (1993).
8. Gonda, I.: J. Pharm. Sci. 89, 940-945 (2000).
9. Hinds, W.C.: Aerosol Technology (1999).
10. <https://www.bronchitol.co.uk/healthcare-professionals/prescribing-information/>
11. Wetterlin, K.: Pharm. Res. 5, 506-508 (1988).
12. Le Brun, P.H. et al.: Pharm. World Sci. 22, 75-81 (1988).
13. Glover, W. et al.: Int. J. Pharm. 349, 314-322 (2008).
14. Pilcer, G. et al.: Int. J. Pharm. 392, 1-19 (2010).
15. Zeng, X. M. et al.: Eur. J. Pharm. Biomed. 51, 55-62 (2001).
16. Young, P.M. et al.: Drug Dev. Ind. Pharm. 29, 959-966 (2003).
17. Pomázi, A. et al.: Eur. Polym. J. 49, 2518-2527 (2013).
18. Woolfe, A.J. et al.: WO patent 0113885 (2001).
19. Sakagami, M. et al.: J. Control. Release 80, 207-218 (2002).
20. <http://cleanairhouston.com/test-page.htm>
21. Heyder, J. et al.: J. Aerosol Sci. 17, 811-825 (1986).
22. Scheuch, G. et al.: J. Aerosol Sci.; 18, 725-727 (1987).
23. Bennett, W.D. et al.: J. Appl. Physiol. 86, 168-173 (1999).
24. Kailay W. et al.: Colloids and Surface B 79, 345-356 (2010).
25. Crowder, T.M. et al.: Pharm. Res. 19, 239-245 (2002).
26. Pilcer, G. et al.: Int. J. Pharm. 392, 1-19 (2010).
27. Traini, D. et al.: 438, 150-159 (2012).
28. Possmayer, F. et al.: Comp. Biochem. Phys. 129, 209-220 (2001).
29. Sanna, V. et al.: Pharm. Sci. Technol. 5, 27-32 (2004).
30. Desai, T.R. et al.: Eur. J. Pharm. Sci. 20, 559-567 (2003).
31. Li, H.Y. et al.: J. Gene Med. 7, 343-353 (2005).
32. Seville, P.C. et al.: Powder Technol. 178, 40-50 (2007).
33. Rabbani, N. R. et al.: J. Pharm. Pharmacol. 56, 32-33 (2004).
34. Chew, N.Y.K. et al.: Pharm. Res. 16, 1098-1103 (1999).
35. Seville, P.C., et al.: Powder Technol. 178, 40-50 (2007).
36. Steckel, H. et al.: Int. J. Pharm. 278, 187-195 (2004).
37. Amidi, M. et al.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 68, 191-200 (2008).
38. Shoyele, S.A.: Methods Mol. Biol. 437, 141-148 (2008).

- 39. Tee, S. K. et al.: Int. J. Pharm. 208, 111–123 (2000).
 – 40. Mao, L. et al.: Resp. Deliv. Drugs 9, 653–656 (2004).
 – 41. Steckel, H. et al.: Int. J. Pharm. 270, 297–306 (2004).
 – 42. Glover, W. et al.: Int. J. Pharm. 349, 314–322 (2008).
 – 43. Sipos, P.: Gyógyszertechnológiai műveletek középüzemi méretben-galenusi gyógyszerkészítmények előállítására és vizsgálata, Jate Press (2012). – 44. Martin, J. et al.: Respiratory Care 50, 1209–1227 (2005). – 45. Aigner, Z.: Gyógyszertechnológiai műveletek középüzemi méretben-steril és aszeptikus gyógyszerkészítmények, Jate Press (2010). – 46. <http://www.copleyscientific.com/editorials.asp?c=59&d=3M> – 47. Ferrand, F. et al.: Hard Capsules for Dry Powder Inhalers: Performance on Puncturing, Poster presentation (2009). – 48. Pilcer G. et al.: Int. J. Pharm. 358, 75–81 (2008). – 49. Peter, M. et al.: Int. J. Pharm. 116, 11–18 (1995). – 50. Wong, W. et al.: J. Pharm. Biomed. Anal. 51, 853–857 (2010). – 51. Samir, V. et al.: Aerosol Science 40, 807–822 (2009). – 52. Sanjay, S. et al.: Atmospheric Environment 44, 795–802 (2010). – 53. Mitchell, J.B. et al.: Journal of Aerosol Medicine Volume 16, 204–216 (2003). – 54. Ambrus, R. et al.: Pharmazie 66, 549–550 (2011). – 55. Pomázi, A. et al.: J. Pharm. Biomed. Anal. 56, 183–190 (2011).

Pomázi, A., Chvatal, A., Ambrus, R., Szabó-Révész, P.: **Potential formulation methods and pharmaceutical investigations of Dry Powder Inhalers**

The modern formulation of inhaled pharmaceuticals is current responsible in pharmaceutical development. During recent decades, the lungs have been studied as a promising route for the administration of drugs for both local treatment and systemic therapy. The action of the active pharmaceutical ingredients in the lungs can be fast, and at the same time the possible side-effects associated with the systemic distribution are reduced.

The pharmaceuticals of particulate formulations are central to the performance of dry powder inhalers (DPIs) contrary to the metered dose inhalers. Among pulmonary preparations, DPIs can ensure excellent stability, a high payload and patient convenience. Inhalation drug products are still at the focus of drug delivery. One of the most important issues during the development of DPIs is the choice of the suitable excipients (carriers, additives) and in connection with this the new type of delivery system to increase the adhesion of the composition to the bronchial tract and improve the controlled drug delivery. In this manuscript, the authors summarize the potential formulation methods and investigations of DPIs.

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók



A Dr. Rácz István Alapítvány pályázati felhívása

A Dr. Rácz István professzor emlékére létrehozott magánalapítvány – elsősorban – gyógyszerész PhD hallgatók munkájának segítésére pénzjutalmat ajánl fel, melyet pályázat alapján lehet elnyerni.

A pályázat feltétele PhD fokozat megszerzésére irányuló tevékenység, vagy 5 éven belül elnyert fokozat.

A pályázathoz 1 példányban csatolni kell:

- az eddigi munkásság rövid összefoglalását, további tervek ismertetését (max. 5 oldal)
- szakmai önéletrajzot
- közlemények, előadások, pályamunkák felsorolását (kérjük mellékelni a legjobbnak ítélt publikációk különlenyomatát)
- célszerű támogató javaslatot mellékelni.

A díj évente egy alkalommal, a Semmelweis napon ünnepélyes keretek között kerül átadásra.

A pályázható díj összege 100.000 forint, mely adómentesen áll rendelkezésre.

A pályázatok beadási határideje: 2014. június 1.

A pályázatokat írásban és e-mailben a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézetébe (1092. Budapest, Högyes E. u. 7.) *prof. Marton Sylvia* kuratóriumi elnök nevére kell eljuttatni (e-mail: marton.sylvia@pharma.semmelweis-univ.hu).

A nyertes pályázót postán, illetve e-mailben értesítik.